



58-170712-A

(19)

58170712

(11) Publication number:

A

Generated Document.

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(21) Application number: **57054314**

(51) Int'l. Cl.: **A61K 9/22**

(22) Application date: **31.03.82**

(30) Priority:

(43) Date of application publication: **07.10.83**

(84) Designated contracting states:

(71) Applicant: **CHIYODA YAKUHIN KK**

(72) Inventor: **UEDA YUZO
OHIRA TAKASHI
NARASAKI MASAMI**

(74) Representative:

(54) INDOMETHACINE GRADULLALLY RELEASING TABLET

(57) Abstract:

PURPOSE: The titled gradually releasing tablets that are prepared by coating particles of indomethacine, as an active ingredient, with a hydrophilic high- molecular film-forming substance and ethyl cellulose at a specific ratio respectively, thus showing tabletting properties (stable with time) with gradual release behavior imparted.

CONSTITUTION: The objective indomethacine gradually releasing tablets are prepared by using a mixture of powdery indomethacine as an active ingredient, (a) a hydrophilic high-molecular film-forming substance as a stabilizer, preferably selected from hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose phthalate and polyvinyl pyrrolidone, much preferably hydroxypropylmethylcellulose phthalate and (b) ethyl cellulose as a gradually releasing agent in proportions of 1W50, preferably 3W20wt% respectively. The weight ratio of (a) to (b) is preferably 1:9W5:5.

COPYRIGHT: (C)1983,JPO&Japio

⑯ 日本国特許庁 (JP)

⑮ 特許出願公開

⑯ 公開特許公報 (A)

昭58-170712

⑯ Int. Cl.³
A 61 K 9/22
// A 61 K 31/455

識別記号
A B S

序内整理番号
7057-4C
6675-4C

⑯ 公開 昭和58年(1983)10月7日
発明の数 1
審査請求 未請求

(全 5 頁)

⑯ インドメタシン徐放錠

⑯ 特 願 昭57-54314

⑯ 出 願 昭57(1982)3月31日

⑯ 発明者 上田有三
八幡市男山八望1番地

⑯ 発明者 大平隆

枚方市尊延寺4丁目8番22号

⑯ 発明者 奈良崎晶美
守口市大久保町1丁目1番地

⑯ 出願人 チヨダ薬品株式会社

摂津市東一津屋9番16号

⑯ 代理人 弁理士 槙谷安

明細書

1. 発明の名称

インドメタシン徐放錠

2. 特許請求の範囲

1. 有効成分インドメタシン粉末に対し親水性高分子フィルム形成物質を1~50重量%及びエチルセルロースを1~50重量%の割合で被覆したものを製錠基剤としてなるインドメタシン徐放錠。

2. 親水性高分子フィルム形成物質がヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース・フタレート及びポリビニルビロリドンよりなる群より選ばれた一種もしくは二種以上のものである特許請求の範囲第1項記載のインドメタシン徐放錠。

3. 親水性高分子フィルム形成物質がヒドロキシプロピルメチルセルロース・フタレートである特許請求の範囲第1項記載のインドメタシン徐放

錠。

3. 発明の詳細な説明

本発明は消炎、鎮痛剤として常用されているインドメタシンの徐放性錠に関する。

本発明者は先に第九改正日本薬局方の解説欄においても「錠剤化が困難であるので専らカプセル剤が使用される」と明記されているインドメタシンの経時的に安定な錠剤化に成功し、特願昭57-25464号をもって特許出願に及んでいたが、本発明はこの発明を更に発展させ、新たに徐放性をも有する錠剤を提供することに関するものである。

一般に徐放製剤とは一回の投与により長時間薬効を持続させることを目的とし、このために1日の投与回数が少なくて済み、特に消炎鎮痛剤の場合は就寝前の投与により翌朝まで投与を要することがなく、当業界において要望されると大であるが、インドメタシンについては、前記したことなく当然のことながら、カプセル製剤についてのみ

ミン酸マグネシウム 50 部を流動造粒乾燥機に入れて混合し、前記溶液を噴霧して顆粒化し乾燥する。

(2) HPMC - P 40 部、エトセル 20 部をエタノール 500 部と塩化メチレン 400 部の混液に溶解し、以下(1)と同様にして顆粒化して乾燥する。

上記(1)及び(2)で製した顆粒を合し、これと微結晶セルロース 500 部、乳糖 400 部、繊維素グリコール酸カルシウム 60 部及びステアリン酸マグネシウム 20 部を加えて直径 7mm、重量 1.50g の錠剤に圧縮成型する。

本発明錠の徐放性の効果は下記の実験成績により証明される：

〔実験方法〕

5羽の家兎に 1羽あたり 1錠ずつを強制的に経口投与し、投与後 1、2、4、6、8 及び 12 時間ごとに採血し、ガスクロマトグラフィーにより下記条件下で血漿中濃度を定量した。

日立ガスクロマトグラフ装置 073 型

特開昭58-170712(3)

検出器：水素炎イオン化ディテクター

カラム：直径 3mm、長さ 2m のガラス管に

1.5% OV-1 Graschrom Q を充填

測定温度：カラム 240°C、検出器 290°C

キャリアーガス：窒素 (90ml/分)

感度：8ms 10²、Range 1.6

検体としては、①前記実施例 1 により製造直後の本発明錠、②同上の発明錠を 1981 年版医薬品製造指針に従い、40°C、相対湿度 75% の環境下で 12 ヶ月間保存加速したもの、③市販 A 社製徐放カプセル剤、④市販 B 社製徐放カプセル及び⑤本発明者の特願昭57-25464号明細書の実施例 1 の非徐放性錠剤をそれぞれ用いた。

〔実験結果〕

上記①～⑤の各検体による血漿中インドメタシン濃度 (単位: µg/ml) をそれぞれ表 1～5 に示す：

表 1

投与後時間 動物名	1	2	4	6	8	12
1	2.95	6.66	4.27	3.39	2.29	0.15
2	3.91	5.32	4.52	4.40	1.82	0.15
3	2.76	4.87	3.42	4.24	2.17	0.18
4	2.70	5.88	4.10	3.62	1.55	0.10
5	2.31	4.62	3.17	3.89	1.97	0.12
平均	2.93	5.47	3.90	3.91	1.96	0.14

表 2

投与後時間 動物名	1	2	4	6	8	12
1	2.85	6.22	4.26	4.44	2.80	0.10
2	2.70	5.70	4.34	4.36	1.72	0.08
3	3.00	5.94	4.10	3.68	2.17	0.10
4	2.28	4.38	3.70	3.74	2.51	0.12
5	1.67	4.14	3.46	4.00	1.63	0.10
平均	2.50	5.28	3.97	4.04	2.13	0.10

表 3

投与後時間 動物名	1	2	4	6	8	12
1	3.16	5.20	3.81	3.48	2.24	0.00
2	4.08	7.10	3.14	2.32	2.04	0.05
3	2.96	4.31	3.23	2.04	1.66	0.10
4	4.68	6.08	2.65	3.90	1.63	0.08
5	3.28	6.06	2.72	3.04	1.63	0.12
平均	3.63	5.75	3.11	2.96	1.84	0.07

表 4

投与後時間 動物名	1	2	4	6	8	12
1	3.05	6.24	3.58	3.24	1.88	0.05
2	1.84	5.52	3.33	3.00	1.71	0.00
3	3.34	5.00	3.28	4.00	1.94	0.00
4	3.00	4.12	2.40	3.26	1.89	0.12
5	4.39	6.16	3.25	3.25	1.44	0.10
平均	3.12	5.41	3.17	3.35	1.77	0.05

表 5

投与後時間 動物名	1	2	4	6	8	12
1	4.92	6.52	4.11	2.50	0.81	0.00
2	4.01	7.94	4.40	3.53	1.36	0.53
3	5.48	6.43	3.30	1.48	0.31	0.00
4	4.51	8.05	3.06	1.43	0.72	0.24
5	6.38	6.49	0.90	0.18	0.00	0.00
平均	5.06	7.09	3.15	1.82	0.64	0.15

上記動物実験により得られた数値は添付図面でグラフ化して示されるが、本発明によるインドメタシン徐放錠は製造後12ヶ月間の加速試験を経た後も製造直後のものとほとんど同等の血漿中濃度の推移を示し、本発明者による非徐放錠に比して投与約2時間後の最高値は若干低いが、投与8時間目以降においても有意の高血漿濃度を維持していることが証明された。なお、市販の徐放カプセル剤に比しても同等以上の持続値を示していることが判明する。

図面の簡単な説明

図面は各検体1錠ずつを投与後12時間までの家兎血漿中の主薬濃度($\mu\text{g}/\text{ml}$)を示す。第1図において—○—、—●—及び—□—はそれぞれ本発明の実施例1の錠剤の製造直後のもの、同12ヶ月間の加速試験を施したもの及び特願昭57-25464号発明の実施例1の非徐放性錠についてのものである。第2図において—△—及び—★—はそれぞれA社製及びB社製のインドメタシン徐放性カプセル剤についてのものである。

(特許出願人 チヨダ薬品株式会社)

(代理人 弁理士 糟谷 安)

手続補正書(方式)

昭和57年7月29日

特許庁長官 殿

1. 事件の表示

昭和57年特許願第54314号

2. 発明の名称

インドメタシン徐放錠

3. 補正をする者

事件との関係: 特許出願人

住所 大阪府茨木市東一津屋9番16号

名称 チヨダ薬品株式会社

代表者 二階堂 章



4. 代理人

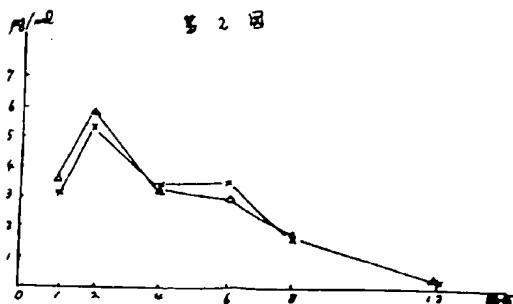
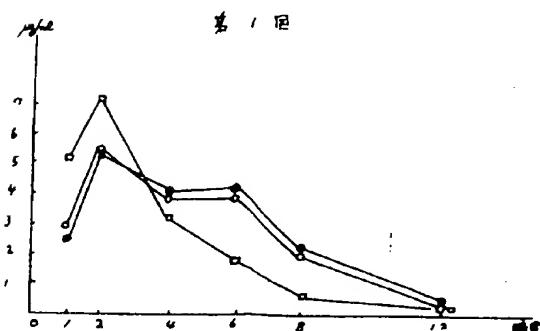
住所 大阪市東区平野町3丁目20番地
加藤ビル二階 (〒541)

氏名 弁理士 (5929) 糟谷 安

5. 補正命令の日付

昭和57年7月9日

昭和57年7月27日(発送日)



明細の図面の簡単な説明の欄

7.補正の内容

明細 第12頁の第2行目冒頭より第3行目の
「---を示す。」までを抹消し、代りに下記文章
を挿入する。

記

図面(第1、2図)は各検体1錠ずつを投与後
12時間までの家兎血漿中の主薬濃度($\mu g/ml$)
を示す全面図である。

(代理人弁理士 青谷 安)